

**Über den Mucopolysaccharid-Kreatinin-Quotienten
im Urin von gesunden Kindern und von Kindern mit
Skelettanomalien und Cerebralschäden.**

Rotraud Vierling

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0094

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Heinz Spiess

Über den Mucopolysaccharid-Kreatinin-Quotienten
im Urin von gesunden Kindern und von Kindern mit
Skelettanomalien und Cerebralschäden.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Rotraud Vierling

aus Cosel/OS

1970



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Vogt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Mai 1970

I n h a l t

	Seite
I. Einleitung	1
II. Aufgabenstellung	6
III. Methode	7
1. Theoretische Grundlagen	7
2. Praktische Ausführung	8
3. Fehlerquellen	9
IV. Bestimmung der Normalwerte von Q bei Säuglingen und Kleinkindern	11
V. Normalwerte von Q bei gesunden Kindern im Alter von 3 - 14 Jahren	19
VI. Untersuchungen von Q bei Kindern mit Skelettanomalien	24
VII. Untersuchungen von Q bei Kindern mit cerebralen Erkrankungen	28
VIII. Diskussion	33
1. Altersabhängigkeit von Q	33
2. Veränderung von Q bei Skelett- anomalien	35
3. Veränderung von Q bei cerebralen Erkrankungen	38
IX. Zusammenfassung	40
Literatur	42
Lebenslauf	46

I. Einleitung

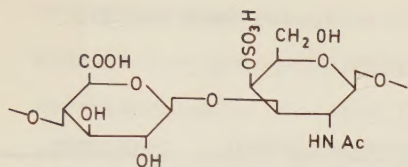
Die sauren Mucopolysaccharide (sMPS) sind wesentlich beteiligt am Aufbau der Fasern und der strukturlosen Grundsubstanz des Bindegewebes. So bestehen die Kollagenfasern bis zu 0,5 % aus einem hitze- und elastaseresistenten sMPS; der quantitative Gehalt der Elastin und Retikulinfasern an sMPS ist bis jetzt noch nicht bekannt (18). Im Knochen beträgt der Anteil der sMPS 0,3 - 0,4 % (20). Vermutungen über Zusammenhänge zwischen dem Verhalten der sMPS und der Verkalkung beruhen meist auf indirekten Untersuchungsmethoden. McLean (20) fand, daß sich der Polymerisationsgrad der sMPS und der Mineralisationsgrad des Knochens entsprechen. Voll verkalkter Knochen enthält nur hochpolymere sMPS. In frisch verkalktem Knochen oder bei einem Knochen, der abgebaut wird, zeigen die sMPS einen niederen Polymerisationsgrad.

In der Grundsubstanz lassen sich folgende 8 verschiedene sMPS unterscheiden:

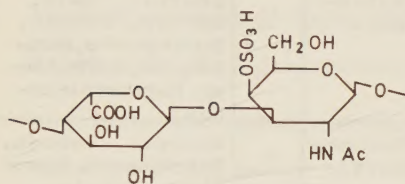
- Chondroitinsulfat A
- Chondroitinsulfat B
- Chondroitinsulfat C
- Chondroitin
- Heparin
- Heparitinmonosulfat
- Keratosulfat
- Hyaluronsäure

Von dem Polymerisationsgrad der einzelnen sMPS hängen der physikalische Zustand und die chemische Reaktionsfähigkeit der Grundsubstanz, z.B. Kationen- und Wasserbindungsvermögen, ab. Beide Vorgänge nehmen mit steigender Depolymerisation zu (18).

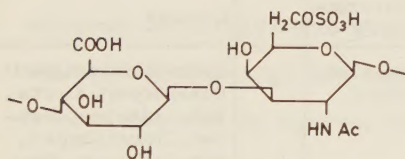
Die sMPS sind linear aus Disaccharid-Einheiten aufgebaut, die aus einem N-acetylierten Aminosucker und einer Hexuronsäure bestehen. Einige sMPS enthalten außerdem einen an den Aminosucker gekoppelten Sulfatrest. Keratosulfat hat statt Hexuronsäure einen Neutralzucker, nämlich Galaktose gebunden. Der Schwefelsäurerest und die Uronsäuren verursachen eine stark saure Reaktion. Die folgenden Strukturformeln geben die Teilbausteine einiger sMPS wider (32).



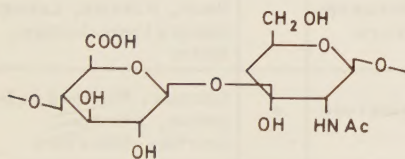
Chondroitinsulfat A
(CHS A)



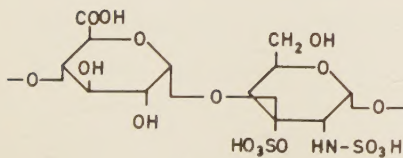
Chondroitinsulfat B
(CHS B)



Chondroitinsulfat C
(CHS C)



Hyaluronsäure
(HA)



Heparin (13)

Zusammensetzung der bisher isolierten sMPS und ihr hauptsächliches Vorkommen (32).

Bezeichnung	Aminozucker	Hexuronsäure	Sulfat	Vorkommen
CHSA	N-Acetyl-galaktosamin	D-Glucuronsäure	+	Knorpel, Knochen, Bänder, Cornea, Aorta, Plasma, Harn
CHSB	N-Acetyl-galaktosamin	L-Iduronsäure	+	Knorpel, Haut, Bänder, Sehnen, Bindegewebe, Herzklappen, Aorta, Lunge, Magenschleimhaut
CHSC	N-Acetyl-galaktosamin	D-Glucuronsäure	+	Knorpel, Sehnen, Herzklappen, Fibroblast, Nabelschnur, Aorta, Nucleus pulposus, Plasma
Chondroitin	N-Acetyl-galaktosamin	D-Glucuronsäure	-	Cornea
HA	N-Acetyl-glucosamin	D-Glucuronsäure	-	Synovialflüssigkeit, Glaskörper, Aorta, Fibroblasten, Sehnen, Herzklappen, Nabelschnur, Haut
Heparitinmonosulfat	Glucosamin N-Acetyl-glucosamin	D-Glucuronsäure	+	Aorta, Lunge, Leber
Heparin	Glucosamin	D-Glucuronsäure	+	Haut, Plasma, Leber, Mastzellen, Lunge, Harn
Keratosulfat	N-Acetyl-glucosamin	D-Galaktose	+	Cornea, Nucleus pulposus, Knorpel, Aorta, Knochen

Im Organismus kommen die sMPS nur an Proteine gekoppelt vor und stellen Makromoleküle mit einem Molekulargewicht zwischen 15 000 und mehreren Millionen dar. Durch die Proteinbindung ist eine Isolierung aus den Körperflüssigkeiten sehr erschwert und eine Trennung ohne Veränderung der einzelnen Bestandteile noch nicht möglich. Nur im Harn erfolgt eine fast proteinfreie Ausscheidung (5).

Man vermutet, daß die Proteine in der Niere abgetrennt werden. Daher ist der Harn am geeignetsten zur Untersuchung der sMPS. Nach Teller (32) beträgt die Normalausscheidung 5 - 20 mg/die. Es wird vorwiegend Chondroitinsulfat A ausgeschieden. Hyaluronsäure, Keratinsulfat und heparinähnliche Substanzen erscheinen nur in Spuren, Chondroitin wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

II. Aufgabenstellung

Bei den Mucopolysaccharidosen, wie bei der Pfaundler-Hurlerschen Erkrankung findet man eine stark vermehrte sMPS-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin. Auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen, die mit Knochenumbau und Knochendeformitäten einhergehen, wird in der Literatur eine erhöhte Ausscheidung diskutiert. Zur Untersuchung dieser Frage wurden eigene Untersuchungen an Kindern mit Skelettanomalien, unter Ausschluß von entzündlichen und neoplastischen Veränderungen, durchgeführt.

Durch Zufall wurde außerdem bei einer 13-jährigen Patientin, die an metachromatischer Leukodystrophie, Typ Greenfield-Scholz, erkrankt ist, eine stark erhöhte Ausscheidung festgestellt. Das gab den Anstoß zur Untersuchung von Kindern mit cerebralen Erkrankungen.

Weiterhin wurden gesunde Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von 2 Jahren untersucht, um einen Vergleich zwischen Normalwerten und pathologisch veränderten Werten in dieser Altersgruppe ziehen zu können. Die Untersuchungen wurden an 24-Stunden-Sammelurin durchgeführt. Um Fehlerquellen bei der Urinsammlung weitgehend auszuschließen, wird der Mucopolysaccharid/Kreatinin-Quotient als Meßgröße verwendet.

III. Methode

1. Theoretische Grundlagen

Die Untersuchungen wurden nach der Methode von Suschke, Vogt, Scheibe (31) zur quantitativen Bestimmung von sMPS im Harn durchgeführt. Sie beruht auf dem Metachromasie-Effekt der sMPS, d.h. ihrer Fähigkeit, das Absorptionsspektrum eines Farbstoffs im sichtbaren Spektralbereich zu ändern. Sylvén (1954) zeigte dieses Verhalten an wässrigen Lösungen von Acridinorange und Pseudoisocyanin unter Zusatz von Heparin. Der von uns verwendete Farbstoff ist Pseudoisocyanin. Heparin besitzt an seinem Molekül ungefähr 50 sehr stark ionisierte SO_3H -Gruppen. Diese verursachen einen starken Metachromasie-Effekt am Farbstoff, indem sie die Farbstoffkationen elektrostatisch binden. Ein Molekül Heparin nimmt ungefähr 30 - 75, im Mittel 52 Moleküle Pseudoisocyanin auf. Diese Größe entspricht der Anzahl der SO_3H -Gruppen. Durch die Bindung an das Heparin werden die einzelnen Farbstoffmoleküle zueinander in denselben Abstand gebracht, in dem sich die anionischen Gruppen am Heparin befinden. Er beträgt $3 - 5 \text{ \AA} (= 3 - 5 \cdot 10^{-10})$. Durch diese Annäherung findet eine Wechselwirkung der π -Elektronen der Farbstoffmoleküle statt, was die physikalische Grundlage der Metachromasie darstellt (28). Im Spektrum

tritt eine charakteristische Absorptionsbande zwischen 565 - 575 mm auf. Sie ist typisch für geordnete Assoziate des Farbstoffs (27).

NaCl-haltige Lösungen sind auf Heparinzusatz unempfindlich, da die SO_3H -Gruppen durch die Na^+ -Ionen blockiert sind (1). Auch bei Zugabe von NaCl zu einer heparinhaltigen Pseudoisocyanin-Lösung wird der Assoziierungseffekt aufgehoben; es handelt sich also um eine reversible Absorptions-Bande. Dieselbe Wirkung hat auch Protamin, ein niedermolekularer Eiweißkörper mit stark basischem Charakter.

2. Praktische Ausführung

Bei der Bestimmung der sMPS im Urin muß dieser daher zuerst entsalzt werden. Dazu wird die Gelfiltration mit einer Sephadexsäule benutzt (23). Man verwendet 24-Stunden-Urin, der unter Toluol gesammelt und bis zur Verarbeitung tiefgefroren werden muß. Nur so kann man störende Nebenreaktionen, die durch Abbauprodukte hervorgerufen werden, weitgehend ausschalten. Eine bekannte Menge (5 ml) von filtriertem Urin wird vorsichtig auf die Sephadexsäule aufgetropft. Sobald sie eingesickert ist, wird gründlich mit Aqua dest. nachgewaschen. Beim Durchlaufen des Urins durch die Chromatographie-säule werden hochmolekulare Substanzen, wie die sMPS, von den niedermolekularen Salzen aufgrund

des Molekülsiebeffekts von Sephadex-Gel getrennt. Die sMPS verlassen die Sephadexsäule zuerst. Das Eluat wird in 10 - 15 streng NaCl-freien Reagenzgläsern aufgefangen, die ungefähr 1 ml gesättigte, wässrige Lösung von Pseudoisocyanin enthalten. In jedes Glas läßt man 2 - 3 ml laufen. Wenn metachromatische Substanzen vorhanden sind, kann man schon mit bloßem Auge einen Farbumschlag von Orange nach Rotviolett erkennen. Mit einem geeichten Handspektroskop sieht man in diesen Gläsern die typische Absorptionsbande zwischen 565 und 575 nm. Sie werden nun mit Protamin 1000, verdünnt 1:100, titriert, bis die Absorptionsbande gerade verschwindet. Der Protaminverbrauch ist proportional zur Menge der metachromatisch reagierenden Substanzen in 5 ml Urin. Der quantitative Gehalt an metachromatisch reagierenden Substanzen kann in Heparin-Einheiten aus einer Eichkurve abgelesen werden. Die gefundene Menge wird auf die 24-Stunden-Urinmenge umgerechnet.

3. Fehlerquellen

Das einwandfreie Sammeln eines 24-Stunden-Urins macht vor allem bei Kleinkindern Schwierigkeiten. Um einen objektiven Aussagewert über die tägliche sMPS-Ausscheidung zu gewinnen, wird zusätzlich die Kreatininmenge des 24-Stunden-Urins bestimmt.

Die Kreatininausscheidung pro kg Körpergewicht während 24 Stunden ist die konstanteste Größe des menschlichen Urins (26). So kann man durch die Kreatininbestimmung die Verlässlichkeit der Urinsammlung kontrollieren. Der Kreatininwert wird nach dem Farb-Test der Fa. C.F. Boehringer (6) bestimmt und in dem Quotienten

$$Q = \frac{\text{Mucopolysaccharidausscheidung (E)}}{\text{Kreatininausscheidung (mg)}}$$

mit der Mucopolysaccharidausscheidung in Beziehung gesetzt. Durch diesen Quotienten wird man möglicherweise vom 24-Stunden-Sammelurin unabhängig, wenn sowohl die sMPS-Ausscheidung als auch die Kreatininausscheidung keinen Tagesschwankungen unterliegen.

Normale Kreatininwerte im Urin/die

Neugeborenes	20 - 40 mg
Säugling	100 - 150 mg
Kleinkind	200 - 300 mg
4 - 12 Jahre	360 - 850 mg

Pathologisch erniedrigte Werte findet man bei degenerativen Muskelerkrankungen (10).

IV. Bestimmung der Normalwerte von Q bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter bis zu 2 Jahren

Es wurden insgesamt 39 Kinder dieser Altersgruppe untersucht, deren Erkrankungen auf die sMPS-Ausscheidung und die Kreatininausscheidung keinen Einfluß hatten.

Tabelle 1: Werte von Säuglingen und Kleinkindern

Proband	Alter (Wochen)	sMPS (E)	Kreatinin (mg)	Q ($\frac{E}{mg}$)
1	1 Woche	480	30	16,0
2	3	1.116	50	22,3
3	3	272	20	13,6
4	3	480	20	24,0
5	3	400	27	14,8
6	3	470	29	16,2
7	5	265	16	16,5
8	5	490	40	12,3
9	5	400	20	20,0
10	6	285	10	28,5
11	8	480	20	24,0
12	12	900	50	18,0
13	16	600	80	7,5
14	16	450	70	6,5
15	18	336	30	11,2
16	20	654	60	10,9
17	25	760	90	8,2
18	25	384	40	9,6
19	26	880	80	11,0
20	30	640	70	9,1
21	30	483	50	9,7
22	34	840	60	14,0
23	39	780	60	13,0
24	43	560	70	8,0
25	52	768	140	5,48
26	53	945	100	9,5
27	54	420	50	8,4
28	65	936	130	7,2
29	65	1 260	70	13,6
30	70	860	90	9,6
31	72	732	90	8,13
32	80	700	70	10,0
33	80	1 800	130	14,6
34	87	456	40	11,7
35	102	708	50	14,2
36	104	840	110	7,6
37	104	420	80	5,3
38	104	1 400	190	7,37
39	112	172	20	8,6

Über die Verteilung der Werte für Q gibt Abbildung 1 Auskunft.

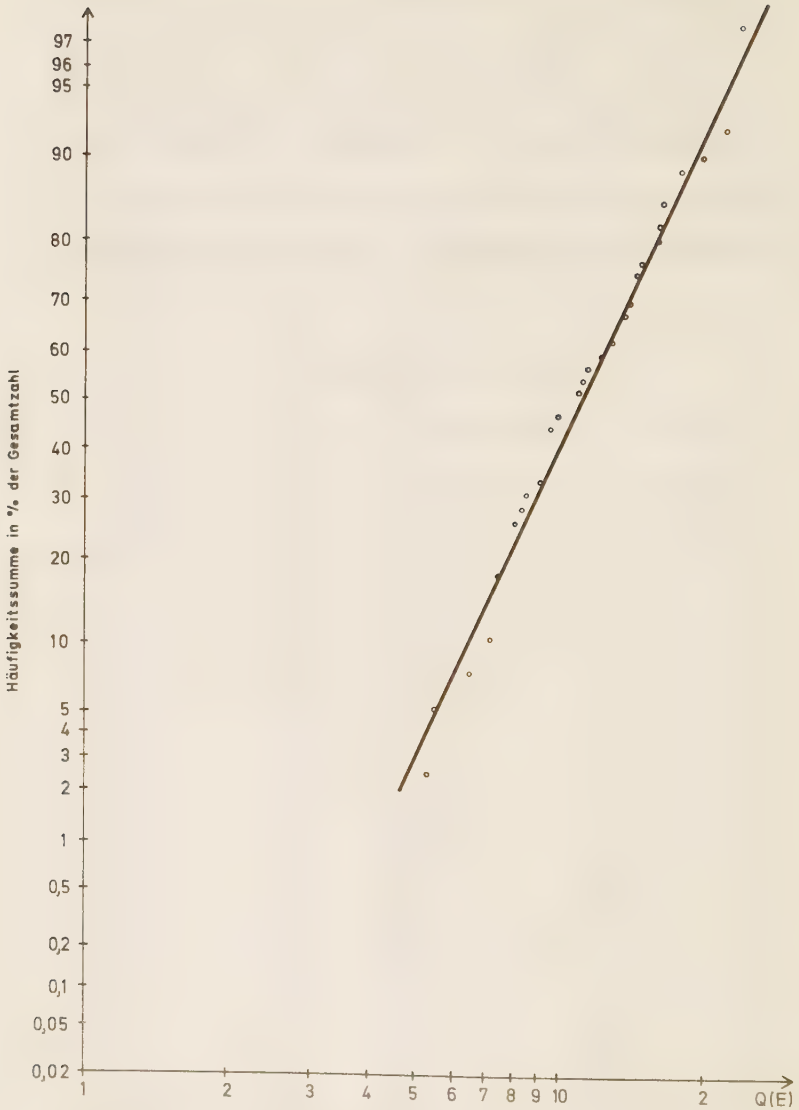


Abb. 1 Verteilung der Werte für Q bei Säuglingen und Kleinkindern im Log. Wahrscheinlichkeitsnetz: Abszissenachse logarithmisch, Ordinatenachse nach dem Gauß'schen Integral geteilt.

Die aufgetragenen Werte ergeben eine Gerade, d.h. die Verteilung der Logarithmen der Werte von Q entspricht einer Gauß'schen Normalverteilung. Bei biologischen Untersuchungen ist die log-normale Verteilung ein häufiger Befund.

Zur Berechnung des Mittelwertes $\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$, wobei

N=Anzahl der gemessenen Werte und der Streuung

$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2 - N\bar{x}^2}{N-1}}$ müssen daher erst alle Werte von Q als $\log Q$ ausgedrückt werden. So kann der Mittelwert, der bei dieser Verteilungsart durch das geometrische Mittel gegeben ist, mit der oben genannten Formel ermittelt werden. Die für

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N} = 1,069 \quad \text{und} \quad \sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2 - N\bar{x}^2}{N-1}} = 0,196$$

erhaltenen Ergebnisse sind logarithmische Werte. Die dazugehörigen numerischen Werte sind für den Mittelwert

$$\bar{Q} = 11,72$$

und für die Streuung

$$\bar{Q} \pm \sigma = 7,45 - 18,4$$

$$\bar{Q} \pm 2\sigma = 4,75 - 28,9$$

$$\bar{Q} \pm 3\sigma = 3,02 - 45,3$$

wobei σ den einfachen Streubereich angibt.

Im Bereich $\bar{Q} \pm \sigma$ liegen 68,3 %, zwischen $\bar{Q} \pm 2\sigma$ 95,5 % der gefundenen Werte. Die zwischen $\bar{Q} \pm 2\sigma$ und $\bar{Q} \pm 3\sigma$ liegenden Werte sind Grenzwerte, die einer weiteren Untersuchung bedürfen. Werte jen-

seits der 36-Grenze fallen aus dem Normalbereich; sie sind pathologisch.

Im vorliegenden Fall liegen alle ermittelten Werte im zweifachen Streubereich.

In Tabelle 1 fällt auf, daß die höchsten Werte von Q vor allem im ersten Lebenshalbjahr anzutreffen sind. Im folgenden wird untersucht, ob sich Q in Beziehung zum Körpergewicht (KG) verändert.

Leider ist das Körpergewicht nicht bei allen Probanden bekannt, da die 24-Stunden-Urine zum Teil von auswärtigen Kliniken ohne diese Angaben geschickt wurden. Als geeignetere Bezugsgröße wird die Zellmasse (ZM) benutzt, da zwischen Q und ZM eine engere Korrelation besteht als zwischen Q und Körpergewicht. Die Zellmasse (ZM) wird nach der Formel von Burmeister (7)

$$ZM = 0,464 \cdot W^{1,11}$$

berechnet, wobei W dem Körpergewicht in kg entspricht. Da in Q die Kreatininausscheidung enthalten ist, soll noch auf die Beziehung zwischen Kreatinin und Zellmasse eingegangen werden. Nach Wang (36) besteht zwischen der endogenen Kreatininausscheidung und der Zellmasse eine lineare Beziehung im Kindesalter (Abb. 2). Im Säuglingsalter besteht diese lineare Beziehung nur näherungsweise, offenbar wegen der Besonderheiten des Kreatininstoffwechsels in diesem Alter.

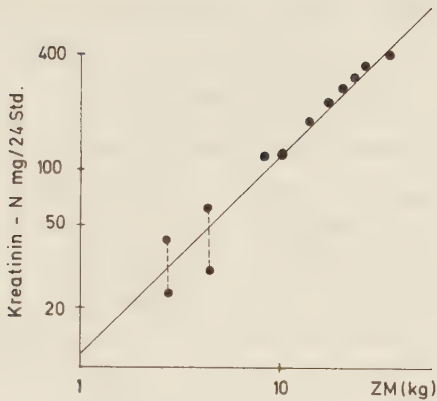


Abb. 2

Beziehung zwischen Kreatinin - Ausscheidung und Zellmasse nach den Werten von Wang.

In Tabelle 2 sind die einzelnen Probanden nach Zunahme des Körpergewichts und der Zellmasse geordnet.

Tabelle 2: Werte von Säuglingen und Kleinkindern mit Körpergewichtsangabe

Proband	Alter (Wochen)	KG (kg)	Q ($\frac{E}{mg}$)	ZM (kg)
1	1	2,3	16,0	1,17
2	3	3,0	22,3	1,57
7	5	3,0	16,5	1,57
8	5	3,4	12,3	1,82
6	3	3,9	16,2	2,10
9	5	4,0	20,0	2,15
12	12	5,0	18,0	2,77
15	18	5,8	11,2	3,26
17	25	6,0	8,2	3,39
14	16	7,3	6,5	4,16
32	80	7,8	10,0	4,54
30	70	8,0	9,6	4,67
39	112	8,3	8,6	4,86
26	53	8,5	9,5	5,00
28	65	8,8	7,2	5,18
37	104	8,8	5,3	5,18
25	52	10,0	5,48	5,97
38	104	10,1	7,37	6,05
31	72	10,5	8,13	6,15
27	54	11,0	8,4	6,62
36	104	12,0	7,6	7,31

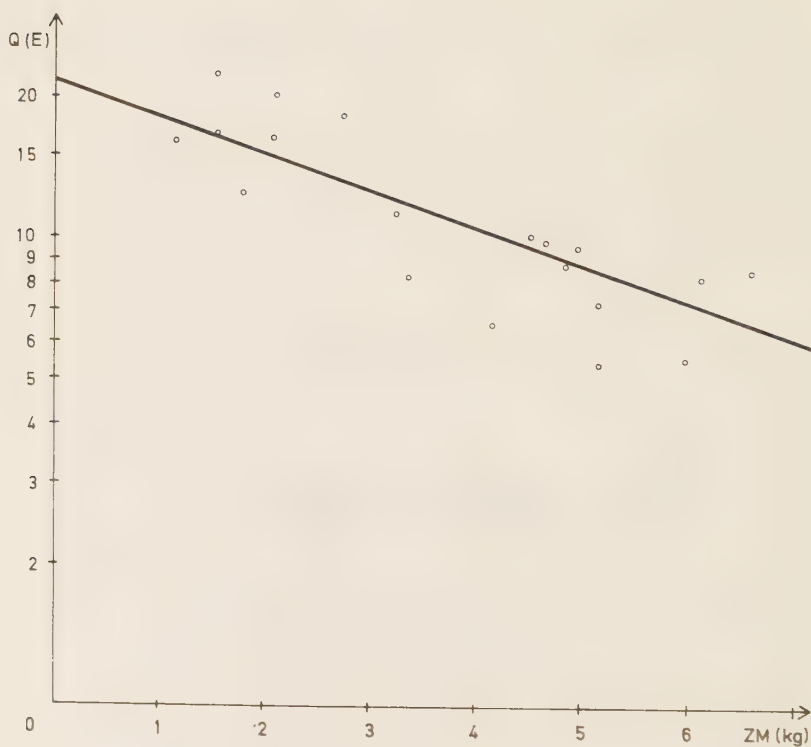


Abb. 3

Regressionsgerade $y = 1,34 - 0,08$ der Beziehung Q und Zellmasse.
Abszissenachse in mm, Ordinatenachse logarithmisch geteilt.

Abb. 3 gibt die Regressionsgerade der Korrelation zwischen Q und Zellmasse wider. Daraus geht hervor, daß zwischen Q und ZM eine logarithmische Beziehung besteht. Die Berechnung der zugehörigen Regressionsgeraden ist möglich nach der Formel $y = a + bx$, wobei

$$b = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \bar{y}}{\overline{x^2} - \bar{x}^2} \quad \text{und} \quad a = \bar{y} - b\bar{x}. \quad (26)$$

Dabei stellen y die Werte von logQ und x die Zellmasse dar.

Im vorliegenden Fall erhält man die Gleichung

$$y = 1,34 - 0,08 x.$$

Eine Korrelation ist definiert durch die Regressionsgerade, die Streuung der Regressionsgeraden s_{yx} und den Korrelationskoeffizienten r. Letzterer gibt Auskunft über die Art der Korrelation. Besteht eine positive Korrelation, so strebt r gegen +1,0, bei einer negativen Korrelation nähert sich r dem Wert -1,0. Bei völligem Fehlen einer Korrelation wird $r=0$.

Berechnet werden s_{yx} und r nach folgenden Formeln:

$$s_{yx} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - \frac{[\sum y]^2}{N}}{N}}$$

$$r = \frac{N \sum (xy) - \sum x \sum y}{\sqrt{[N \sum x^2 - (\sum x)^2] [N \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

Zu der Geraden $y=1,34-0,08x$ gehören die Werte $s_{yx}=0,085$ und $r=-0,821$, d.h. es besteht eine negative, logarithmische Korrelation zwischen Zellmasse und Q im Säuglingsalter. Die Gerade $y=1,34-0,08x$ ist mit logarith-

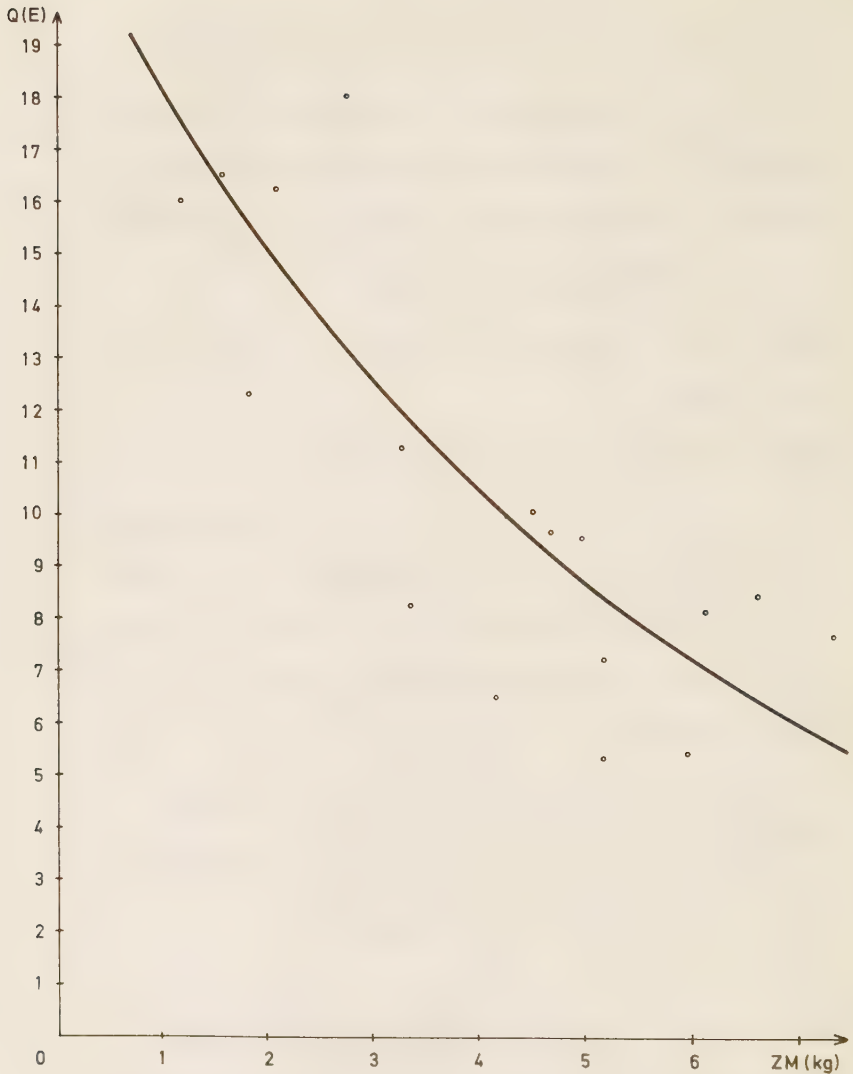


Abb. 4

Abhängigkeit von Q von der Zellmasse bei Säuglingen und Kleinkindern nach der Funktion $y = 21,9 e^{-0,158 x}$. Dargestellt sind die Funktion $y = 21,9 e^{-0,158 x}$ und die experimentell gefundenen Einzelwerte.

mischen Werten ermittelt worden. Mit Hilfe der Formel $\log x = \ln x \log e$ läßt sich die Gerade in eine Korrelationskurve mit numerischen Werten umrechnen. Man erhält die Funktion $y = 21,9 e^{-0,185x}$, wobei y den Werten von Q und x den Werten der Zellmasse entsprechen. Die Funktion ist in Abb. 4 dargestellt. Man sieht, daß die hohen Werte von Q einer kleinen Zellmasse zugeordnet sind und daß Q bei steigender Zellmasse allmählich abnimmt. Die außerordentlich hohen Werte von $Q = \frac{\text{SMPS}}{\text{Kreatinin}}$ kommen bei Säuglingen durch die geringe Kreatininausscheidung in diesem Alter zustande. Die Abhängigkeit von Q von der Zellmasse verläuft nach der negativen e-Funktion $y = 21,9 e^{-0,185x}$.

V. Normalwerte von Q bei gesunden Kindern im Alter von 3 - 14 Jahren.

In den Abschnitten VI und VII wird über Quotienten von Kindern berichtet, die an Skelettveränderungen und cerebralen Erkrankungen leiden. Zur Beurteilung, ob diese im Normbereich liegen, oder ob sie pathologisch verändert sind, benötigt man Vergleichswerte von gesunden Kindern in den entsprechenden Altersgruppen. Die folgenden Werte von gesunden Kindern sind einer früheren Arbeit (3) entnommen, in der leider nur das Alter und nicht das Körpergewicht berücksichtigt worden ist.

Tabelle 3: Ausscheidungswerte von gesunden Kindern (3)

Proband	Alter (Jahre)	$Q \left(\frac{E}{mg} \right)$
1	3	8,8
2	4	6,35
3	4	8,9
4	5	6,87
5	5	4,75
6	5	4,2
7	6	3,22
8	6	6,0
9	6	6,5
10	6	5,55
11	6	6,0
12	7	8,7
13	7	3,3
14	7	4,0
15	7	4,3
16	8	2,1
17	8	3,27
18	9	6,2
19	9	2,9
20	9	3,7
21	10	2,6
22	10	7,1
23	10	3,0
24	10	3,3
25	10	2,8
26	10	3,2
27	10	7,9
28	10	5,2
29	10	3,1
30	10	3,7
31	12	3,6
32	12	2,2
33	12	2,7
34	12	2,5
35	12	3,5
36	13	3,2
37	13	2,9
38	13	1,6
39	14	4,1
40	14	1,5

Wie aus Tabelle 3 zu sehen ist, nimmt Q mit steigendem Alter allmählich ab. Es stellt sich nun die Frage einer Korrelation zwischen den Ausscheidungswerten und dem Alter. Abb. 5 gibt darüber Aufschluß; es besteht eine lineare Beziehung zwischen Alter und $\log Q$, ähnlich der in IV gefundenen Beziehung zwischen Zellmasse und Q bei Säuglingen. Die Berechnung der zugehörigen Regressionsgeraden $y=a+bx$, der Streuung der Regressionsgeraden s_{yx} und des Korrelationskoeffizienten r erfolgt nach den in IV genannten Formeln.

Für die Regressionsgerade erhält man die Gleichung $y=1,03-0,045x$, wobei y die Werte von $\log Q$ und x das Alter in Jahren darstellen. Zu dieser Geraden gehören die Werte $s_{yx}=0,032$ und $r=-0,978$, d.h. es besteht eine negative, logarithmische Korrelation zwischen Alter und Q.

Die Umrechnung der logarithmisch gefundenen Geraden $y=1,03-0,045x$ in eine Korrelationskurve mit numerischen Werten ergibt die Funktion $y=10,8 e^{-0,1038x}$, wobei y die Werte für Q und x das Alter darstellen. Die graphische Darstellung zeigt Abb. 6. Außer der Funktion $y=10,8 e^{-0,1038x}$ sind die experimentell gefundenen Mittelwerte und die zweifache Streuung für die Altersgruppen 3-6, 7-10 und 11-14 Jahre eingezeichnet.

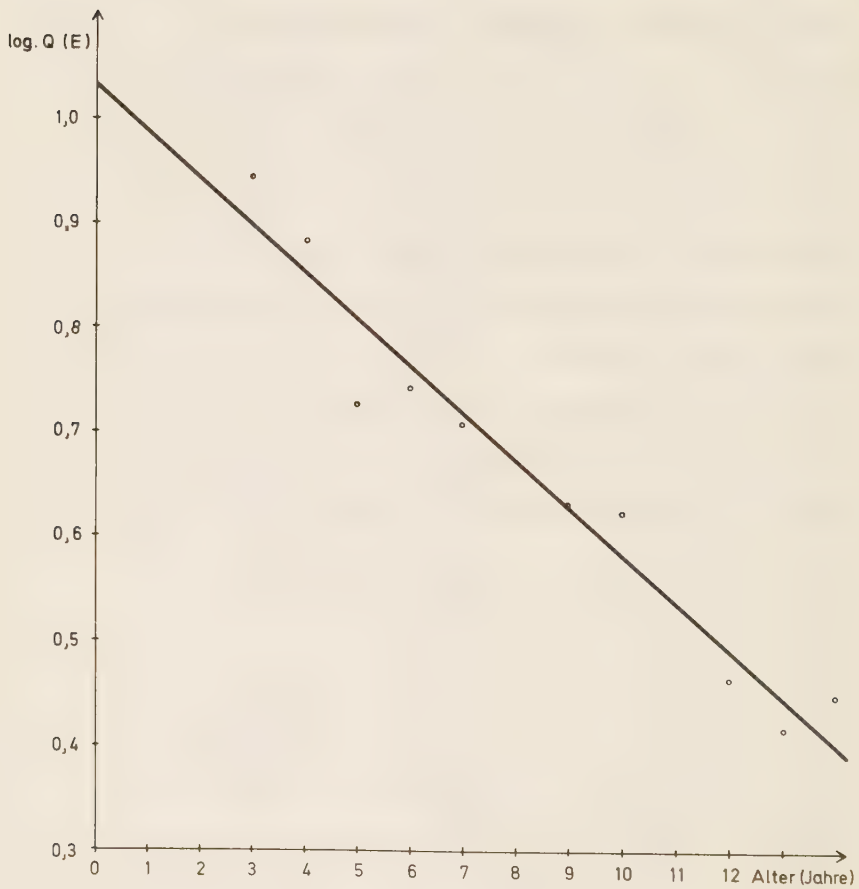


Abb. 5

Regressionsgerade $y = 1,03 - 0,045 x$ der Beziehung von log. Q und Alter.

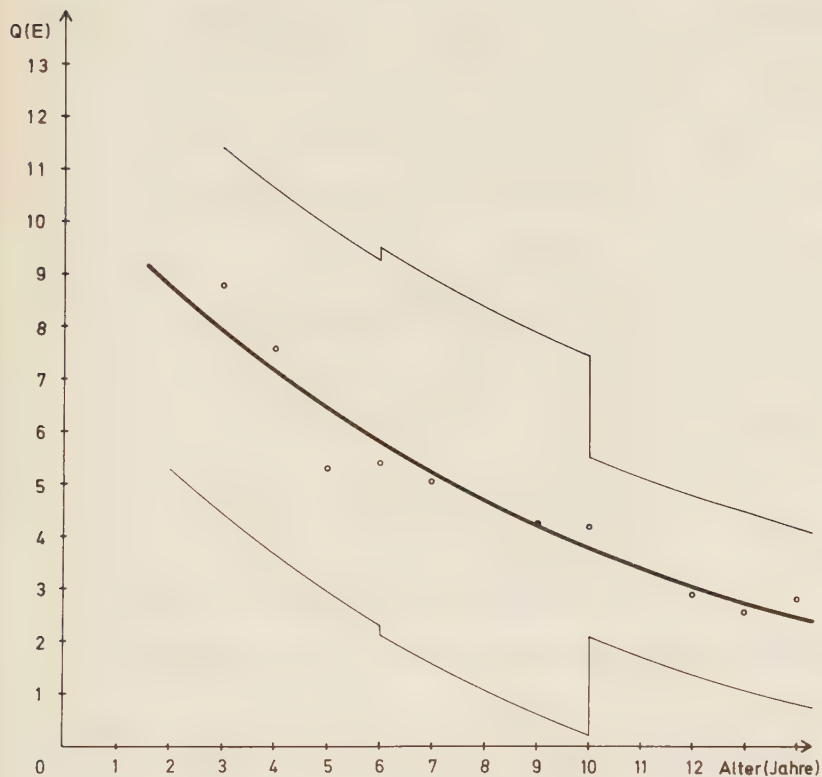


Abb. 6

Abhängigkeit von Q vom Alter nach der Funktion $y = 10,8 e^{-0,1038 x}$
 Dargestellt sind die Funktion $y = 10,8 e^{-0,1038 x}$, die
 einzelnen Mittelwerte und die Streuung für die
 Altersgruppen 3 - 6, 7 - 10 und 11 - 14 Jahre.

VI. Untersuchungen von Q bei Kindern mit Skelettanomalien.

Da mehrere Autoren (17, 19, 32) über eine erhöhte sMPS-Ausscheidung bei Dysostosen und ähnlichen Erkrankungen berichten, wurden 14 Kinder im Alter von 2-13 Jahren untersucht, die an verschiedenen Krankheiten, die mit Skelettveränderungen einhergehen, leiden. Es handelt sich um

2	Patienten mit Chondrodystrophie	○
2	"	" Dysostosis enchondralis ●
2	"	" Arthrogryposis ⊗
2	"	" Verdacht einer Dysostose ⊙
1	Patient	" M. Albers-Schönberg □
1	"	" M. Schlatter ■
1	"	" Osteogenesis imperfecta ⊙
1	"	" Cartilaginärer Exostose △
1	"	" Turner-Syndrom ▲
1	"	" Dysplasia spondyloepiphysaria congenita ⊠

Tabelle 4 Werte von Q bei Kindern mit Skelettanomalien

Patient	Alter (Jahre)		Diagnose	sMPS (E)	Kreatinin (mg)	Q ($\frac{E}{mg}$)
1	2	○	Chondrodystrophie	1000	120	8,3
2	3	⊗	Arthrogryposis	1400	200	7,0
3	3	⊙	Verd.a.Dysostose	1100	160	6,9
4	5	●	" "	425	290	1,5
5	7	⊗	Arthrogryposis	4050	580	6,9
6	8	□	M.Albers-Schönberg	4860	510	9,2
7	9	⊠	Dyspl.spondyl.cong.	2782	430	6,43
8	10	■	M. Schlatter	4720	100	4,3
9	10	●	Dysost.enchondr.	2160	490	4,41
10	11	●	" "	1210	550	2,2
11	11	⊙	Osteogenesis imp.	1600	400	4,0
12	12	△	Cart.Exostose	4160	690	6,03
13	12	○	Chondrodystrophie	1170	420	2,7
14	13	▲	Turner-Syndrom	1785	460	2,78

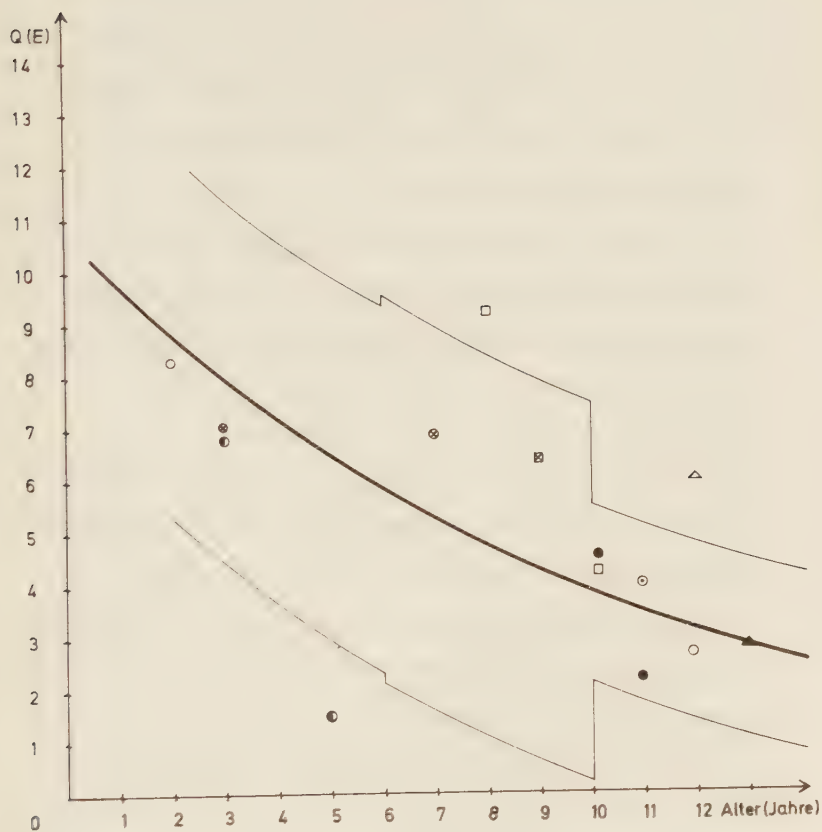


Abb. 7

Normalwertkurve $y = 10,8 e^{-0,1038 x}$ mit Einzel -
werten von Kindern mit

Skelettanomalien

Mit Hilfe der Normalwertkurve und der zugehörigen Streuung (Abb. 6) lassen sich die gefundenen Werte ohne Schwierigkeiten einordnen. Graphisch dargestellt sind sie in Abb. 7. Die überwiegende Mehrzahl der Werte von Q fällt in den Normbereich, 3 Kinder zeigen Abweichungen.

Ein 5-jähriges Mädchen (Pat. 40), bei dem der Verdacht einer Dysostose besteht, weist einen erniedrigten Quotienten von $Q=1,5$ auf. Bei altersgemäßer Kreatininmenge von 290 mg beträgt die sMPS-Ausscheidung nur 425 E, ein Wert, der sonst nur bei Säuglingen vorkommt. Ein Grund dafür kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Ob es sich bei unserer Patientin um die von Mau und Göbel (19) beschriebene generalisierte, epiphysäre, enchondrale Dysostose mit signifikanter Erniedrigung der sMPS im Urin (14) handelt, konnte nicht abgeklärt werden, da die Urinprobe von einer auswärtigen Klinik ohne weitere Angaben geschickt worden ist.

Bei einem 8-jährigen Patienten (Pat. 60), der an Marmorknochenkrankheit Albers-Schönberg leidet, liegt $Q=9,2$ jenseits der oberen Grenze des zweifachen Streubereichs. Die Kreatininausscheidung mit 510 mg ist normal, die sMPS-Ausscheidung mit 4860 E erhöht. In einer früheren Arbeit (37) wurde die Streuung des Normalwerts für die sMPS-Ausscheidung

von 184-4680 E angegeben. Die Erhöhung auf 4860 E stellt also einen Grenzwert zum Pathologischen dar.

Ein 12-jähriger Patient (Pat. 12 Δ), der an einer cartilaginären Exostose leidet, zeigt bei normaler Kreatininmenge von 690 mg einen erhöhten Wert von $Q=6,03$.

Bei 14 untersuchten Kindern finden sich einmal ein signifikant erniedrigter Wert für Q bei dem Verdacht einer Dysostose und erhöhte Werte bei je einem Fall von M. Albers-Schönberg und cartilaginärer Exostose.

VII. Untersuchungen von Q bei Kindern mit cerebralen Erkrankungen.

Wie schon oben erwähnt, wurde bei einer Patientin, die an Leukodystrophie leidet, eine erhöhte Ausscheidung metachromatischer Substanzen von 7320 E und 9900 E im 24-Stunden-Urin entdeckt. Die Kreatininmenge wurde damals noch nicht bestimmt. Nimmt man aber eine altersgemäße Kreatininausscheidung von 800 mg an, so erhält man die Quotienten $Q=9,1$ und $Q=12,4$, beides Werte, die bei 13 Jahren weit über der Norm liegen.

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine erblich bedingte Neurolipidose mit Anhäufung von Cerebrosid-Schwefelsäure-Estern im Nervengewebe. Histopathologisch findet man eine Demyelinisierung im ZNS, den Spinalwurzeln und den peripheren Nerven und metachromatische Ablagerungen in der weißen Substanz des Gehirns und auch in den Spinalwurzeln und peripheren Nerven (11). Die klinischen Symptome der Sultatlipidose, wie die Krankheit noch genannt wird, sind abnehmende Muskelkraft bis zur völligen Lähmung, Ataxie, grobschlägiger Tremor, Nystagmus, geistiger Zerfall und klonische Krämpfe (10).

Aufgrund der bei dieser Krankheit beobachteten erhöhten Ausscheidung metachromatisch reagierender Substanzen wurden 32 Kinder im Alter von 2-14 Jahren mit ähnlichen cerebralen Symptomen untersucht.

Tabelle 5: Ausscheidungswerte von Kindern mit cerebralen Erkrankungen

Patient	Alter (Jahre)	Diagnose	sMPS(E)	Kreatinin (mg)	Q($\frac{E}{mg}$)
1	2	△ Cerebralschaden unbek.Genese	2016	150	13,4
2	2,5	● Tetraspastik	814	70	11,0
3	3	○ Krampfleiden	2432	220	11,05
4	3	"	1180	390	3,1
5	4	△ Cerebralschaden unbek.Genese	1540	240	6,4
6	4	△ "	3045	400	7,6
7	4	△ "	1836	430	4,3
8	5	▲ Epilepsie	4960	640	7,7
9	5	▲ "	2590	260	9,9
10	5	○ hochgr.Entwick- lungsrückstand	1230	260	4,65
11	6	● Tetraspastik	600	50	11,3
12	6	▲ Epilepsie	3500	700	5,0
13	6	□ Deбилität	1960	400	4,1
14	6	○ Krampfleiden	800	280	2,9
15	7	● Tetraspastik	1056	540	1,96
16	7	○ Entwicklungsrückst.	2600	700	3,7
17	7	□ Deбилität	3250	540	6,0
18	7	□ "	2200	340	5,1
19	8	○ Krampfleiden	4060	520	7,8
20	8	△ Cerebralschaden unbek.Genese	2244	510	4,4
21	8	▲ Epilepsie	3900	420	9,3
22	8	○ Krampfleiden	2016	390	5,16
23	9	□ Deбилität	1280	530	2,4
24	9	○ Entwicklungsrückst.	4958	800	6,2
25	10	○ "	4350	440	9,9
26	10	○ Krampfleiden	2100	450	4,67
27	10	○ Entwicklungsrückst.	1000	500	2,0
28	10	○ "	2920	660	4,4
29	10	○ Krampfleiden	2340	590	3,95
30	11	○ "	2322	520	4,09
31	12	■ Absenzen	2482	590	4,21
32	14	○ Krampfleiden	1040	680	1,5

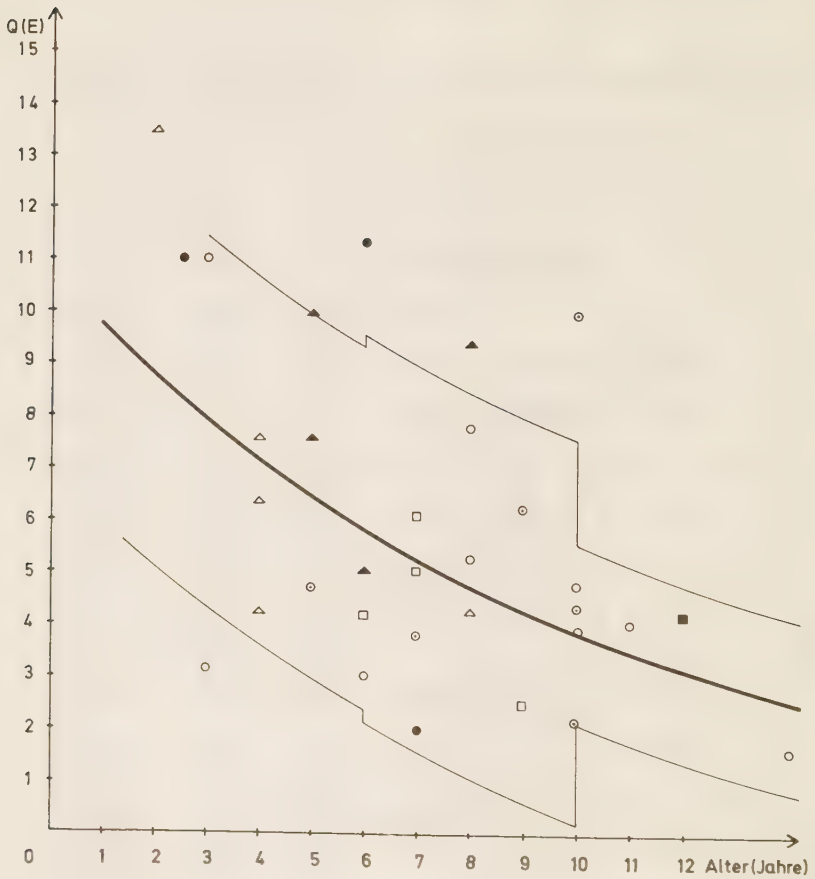


Abb. 8

Normalwertkurve $y = 10,8 e^{-0,1038 x}$ mit Einzel -
werten von Kindern mit

cerebralen Erkrankungen

Bei den 32 untersuchten Kindern handelt es sich um

9 Patienten mit Krampfanfällen ○

6 " " hochgradigem Entwicklungsrückstand ○

5 " " Cerebralschaden unbekannter Genese △

4 " " genuiner Epilepsie ▲

4 " " Debilität □

3 " " Tetraspastik ●

1 Patientin " Absencen ■

Ein Vergleich der cerebral geschädigten Kinder mit der Normalwertkurve $y=10,8 e^{-0,1038x}$ in Abb. 8 zeigt, daß die Werte von 5 Kindern außerhalb des Normbereichs liegen.

Bei einem 3-jährigen, an Krampfanfällen leidenden Patienten (Pat. 4 ○) ist $Q=3,1$ bei altersgemäßer sMPS-Ausscheidung von 1180 E, erniedrigt. Die Kreatinmenge von 390 mg ist leicht erhöht und verursacht daher den niederen Wert von Q.

Ein 2-jähriger, 11 kg schwerer Patient (Pat. 1 △), bei dem ein Cerebralschaden unbekannter Ursache festgestellt wurde, zeigt mit $Q=13,4$ einen erhöhten Wert. Bei normaler Kreatininausscheidung von 150 mg liegt die sMPS-Ausscheidung mit 2016 E weit über dem Altersdurchschnitt. Bei $Q=13,4$ handelt es sich um eine signifikante Erhöhung, da die sonst bei 11 kg Körpergewicht gefundenen Werte zwischen $Q=5$ und $Q=8,5$ schwanken.

Ein 8-jähriger Patient (Pat. 21 ▲), der an genuiner Epilepsie erkrankt ist, zeigt mit $Q=9,3$ einen erhöhten Wert. Einen Grenzwert zum Pathologischen zeigt ein 5-jähriger, ebenfalls an genuiner Epilepsie erkrankter Patient (Pat. 9 ▲) mit $Q=9,9$. Die erniedrigte Kratininmenge von 268 mg bei diesem Patienten läßt sich auf die geringe Urinmenge von 350 ml/24Std (normal 600-800 ml) zurückführen. Sie ist also nicht durch eine krankhafte Veränderung bedingt.

Ein 6-jähriger Patient (Pat. 11 •) mit Tetraspastik weist mit $Q=11,3$ einen excessiv hohen Wert auf. Dazu ist zu sagen, daß der Patient infolge seiner progredienten Erkrankung in der Entwicklung stark zurückgeblieben ist und sein Körpergewicht mit 13 kg dem eines gesunden 2-jährigen entspricht. Diesem Alter würden auch die sMPS-Ausscheidung mit 600 E und die Kreatininmenge mit 50 mg entsprechen. In der Altersgruppe von 2 Jahren liegt $Q=11,3$ innerhalb der Norm. Diese Untersuchung zeigt daher sehr deutlich, daß Q auch in höherem Alter vom Körpergewicht mitbestimmt wird. Die Altersabhängigkeit, die in dieser Arbeit (V) für Q nachgewiesen wurde, ist durch die zunehmende Zellmasse bei steigendem Alter bedingt. Der Quotient eines 10-jährigen Patienten mit hochgradigem Entwicklungsrückstand (Pat. 25 ○) ist mit $Q=9,9$ gegenüber der Norm ebenfalls signifikant er-

hört. Eine verminderte Kreatininausscheidung liegt nicht vor.

Bei den 32 untersuchten Patienten wurde einmal bei Krampfanfällen ein erniedrigter Wert, bei genuiner Epilepsie einmal ein erhöhter Wert und einmal ein Grenzwert, bei einem Cerebralschaden unbekannter Ursache und bei Entwicklungsrückstand jeweils ein stark erhöhter Wert gefunden.

VIII. Diskussion.

1. Altersabhängigkeit des Quotienten Q.

In der Literatur werden verschiedene Arten einer Altersabhängigkeit des Quotienten $Q = \frac{\text{sMPS}}{\text{Kreatinin}}$ beschrieben. Teller (34) und Rich (25) geben eine lineare Abnahme von Q mit zunehmendem Alter an. Er vermutet in den verschiedenen Altersgruppen qualitativ eine verschiedene Zusammensetzung der sMPS-Ausscheidung. Außerdem beobachtete er manchmal bei Männern eine Erhöhung der Normwerte. Das beruht aber vermutlich auf der

größeren Körpergröße bzw. -masse, wie Rechenberger (24) bei Altersgruppen von 10 - 19 Jahren und 20 - 39 Jahren nachweist. In höherem Alter fiel kein signifikanter Geschlechtsunterschied mehr auf. Spranger (30) berichtet über eine Altersabhängigkeit der sMPS-Ausscheidung im Kindesalter. Er faßt als erster der Autoren verhältnismäßig kleine Altersgruppen zusammen und kommt so zu einer asymptotischen Abnahme des Quotienten Q im Wachstumsalter. Bei Bezug der sMPS-Ausscheidung auf die Körperoberfläche und die Kreatininausscheidung fiel keine Geschlechtsabhängigkeit auf.

Die Aussagen von Spranger decken sich mit unseren, in Tabelle 3 und Abb. 5 dargestellten Ergebnissen von gesunden Kindern. Die Beziehung der Werte von Q mit dem Alter ist in der Gleichung $y = 10,8 e^{-0,1038x}$ widergegeben, wobei y den Werten von Q und x dem Alter entspricht.

Spranger führte auch Untersuchungen an Säuglingen durch. Er beobachtete um so größere Werte von Q, je jünger die Kinder waren. Die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse eigener Untersuchungen an 39 Säuglingen und Kleinkindern stimmen ebenfalls mit den Untersuchungen von Spranger überein. Eine genauere Abhängigkeit des Quotienten Q zeigen Tabelle 2 und Abb. 3. Hier wird Q mit der Zellmasse in Beziehung gesetzt und man erhält die Gleichung $y = 21,9 e^{-0,185x}$, wobei y

die Werte für Q und x die Werte für die Zellmasse darstellen.

Für die Normalwerte bei gesunden Kindern aller Altersklassen läßt sich also sagen, daß Säuglinge den höchsten Quotienten aufweisen und daß dieser mit steigender Zellmasse, bzw. mit zunehmendem Alter nach dem Verlauf einer negativen e-Funktion abnimmt. Ein deutliches Beispiel für die Abhängigkeit von Q von der Zellmasse, bzw. dem darin enthaltenen Körpergewicht, ist Patient 11 in Tabelle 5. Sein Wert von $Q=11,3$ entspricht nicht seinem natürlichen Alter von 6, sondern seinem Gewichtalter von 2 Jahren.

2. Veränderungen des Quotienten Q bei Patienten mit Skelettanomalien.

Eine eindeutige Erhöhung der sMPS-Ausscheidung wird von allen Autoren bei der Pfaundler-Hurler'schen Erkrankung und anderen Mucopolysaccharidosen berichtet. Das wurde auch mit der Methode nach Suschke, Vogt und Scheibe (31) in einer früheren Arbeit (37) bestätigt. Bei anderen Krankheiten mit Skelettanomalien, die auf Stoffwechselstörungen im Bindegewebe und im Knochen beruhen, wäre eine Veränderung der sMPS-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin insofern möglich, als die sMPS am Aufbau beider Substanzen wesentlich beteiligt sind und bei einer Störung

derselben ebenfalls Veränderungen erfahren können (12). So beeinträchtigen z.B. Vitamin-A- oder Vitamin-C-Mangel oder ein Defizit an Wachstums- oder Schilddrüsenhormon oder auch Cortison in hoher Dosierung die Synthese der Chondroitinschwefelsäure. Bei Vitamin-D-Mangel ist die Utilisation der Chondroitinschwefelsäure gestört (9).

In der Literatur wird eine stark vermehrte Ausscheidung von sMPS im Urin bei Osteoonychodysplasia hereditaria (8, 32, 17) und beim Marfan-Syndrom (32) beschrieben. Bei der letzteren Erkrankung soll eine 20- bis 40-fache Ausscheidung vorkommen. Versé (35) gibt bei allgemeiner Erhöhung der sMPS im Serum (2) im Harn nur eine vermehrte Hydroxyprolinausscheidung (16) an. Leider konnten in dieser Arbeit keine Kinder mit diesen Erkrankungen untersucht werden. Teller (32) und Lorincz (17) berichten bei multiplen Exostosen eine leicht erhöhte Ausscheidung im Wachstumsalter. Bei unseren Untersuchungen wurde bei einem 12-jährigen Patienten, der an einer cartilaginären Exostose litt, eine Erhöhung von Q festgestellt. Dieses Ergebnis stimmt demnach mit den Angaben von Teller und Lorincz überein. Im Gegensatz dazu fanden Spranger (30) und Nagel (21) weder bei dieser Erkrankung noch bei Osteoonychodysplasia einen Anhalt für eine erhöhte Ausscheidung

Einen weiteren pathologisch erhöhten Wert zeigt ein 8-jähriger Patient, der an M. Albers-Schönberg erkrankt ist. In der Literatur wurden keine Hinweise auf Ausscheidungsanomalien bei dieser Erkrankung gefunden.

Spranger gibt bei Osteogenesis imperfecta eine leichte Erhöhung der sMPS-Ausscheidung an. Bei einem von uns untersuchten Patienten mit dieser Erkrankung konnte eine Abweichung von der Norm nicht bestätigt werden. Die Ausscheidung von $Q=4,0$ ist bei 11 Jahren altersgemäß. Die in der sonstigen Literatur (22) angegebenen Laborbefunde widersprechen sich teilweise, aber es wird keine Erhöhung der sMPS-Ausscheidung berichtet. Langness (15) gibt eine erhöhte Ausscheidung von Hydroxyprolin im 24-Stunden-Urin an.

Bei Chondrodystrophie beschreibt Teller (32) eine Erhöhung bis zum 5-fachen der Norm. Bei den beiden von uns untersuchten Patienten mit dieser Erkrankung lag Q im Normbereich.

Im Ganzen läßt sich sagen, daß bei Dysostosen und ähnlichen Erkrankungen, außer bei M. Pfaundler-Hurler, nur selten eine Erhöhung der sMPS-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin oder des Quotienten $Q = \frac{\text{sMPS}}{\text{Kreatinin}}$ zu erwarten ist. Eine leichte Erhöhung wurde bei unseren Untersuchungen bei M. Albers-Schönberg und bei cartilaginärer Exostose gefunden.

3. Veränderungen des Quotienten Q bei Patienten mit cerebralen Erkrankungen.

In der Literatur wurde bei cerebralen Erkrankungen der verschiedensten Arten kein Hinweis auf eine Veränderung der sMPS-Ausscheidung im Urin gefunden. Bei dem Fall von Leukodystrophie, der den Anstoß zu unseren Untersuchungen gab, ist eine erhöhte Ausscheidung vermutlich durch andere metachromatisch reagierende Substanzen, nämlich Abbauprodukte der gespeicherten Cerebrosid-Schwefelsäure-Ester, bedingt (11) und nicht durch sMPS. Dagegen findet man bei M.Pfaundler-Hurler und bei der polydystrophischen Oligophrenie Sanfillipo cerebrale Schäden, die durch sMPS-Ablagerungen hervorgerufen sind. Beide Krankheiten gehen mit Schwachsinn einher. Es wäre deshalb denkbar, daß bei cerebralen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen, deren Ursachen bis jetzt noch nicht geklärt sind, eine Einlagerung von sMPS oder entsprechend metachromatisch reagierenden Substanzen vorliegt.

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen finden sich bei 2 Fällen von genuiner Epilepsie einmal ein erhöhter Wert und einmal ein Grenzwert zum Pathologischen. Zur Sicherung der Annahme, daß bei Epilepsie ein erhöhter Quotient zu erwarten ist, müßten Untersuchungen an einer größeren Patientenanzahl durchgeführt werden. 2 andere Patienten, die an genuiner

Epilepsie leiden, zeigten bei der Untersuchung einen normalen Ausscheidungswert.

Bei einem Fall von hochgradigem Entwicklungsrückstand und bei einem Fall mit einem Cerebralschaden unbekannter Genese wurden pathologisch erhöhte Werte von Q beobachtet. Es wäre möglich, durch qualitative Auftrennung der einzelnen sMPS, bzw. durch Analyse der metachromatischen Substanzen, Aufschluß über die Ursache dieser Erhöhung und damit über die ihr zugrunde liegende Erkrankung zu gewinnen.

Bei cerebralen Erkrankungen ist also durchaus mit einer Veränderung von Q zu rechnen. Sicher pathologisch erhöhte Werte wurden bei der metachromatischen Form der Leukodystrophie, bei einer Form von Entwicklungsrückstand und von Cerebralschaden, leicht erhöhte Werte bei genuiner Epilepsie gefunden.

Gerade bei so wenig differenzierten Diagnosen wie Entwicklungsrückstand oder Cerebralschaden unbekannter Genese, könnte eine weitere Klärung dieser Erhöhung aufschlußreich sein.

IX. Zusammenfassung.

Mit der Methode von Suschke, Vogt und Scheibe (31) wurde die sMPS-Ausscheidung im Urin von gesunden und kranken Kindern verschiedener Altersklassen untersucht.

Bei 39 gesunden Säuglingen und Kleinkindern bis zu 2 Jahren wurden Normalwerte für den Quotienten

$$Q = \frac{\text{sMPS-Ausscheidung (E)}}{\text{Kreatininausscheidung (mg)}}$$

aufgestellt. Die Säuglinge zeigen mit $Q=20$ und darüber die höchsten Werte bei gesunden Kindern. Man erhält für dieses Alter eine Abhängigkeit von Q von der Zellmasse nach der Gleichung $y=21,9 e^{-0,185x}$, wobei y den Werten von Q und x den Werten der Zellmasse entsprechen.

Bei 40 gesunden Kindern im Alter von 3-14 Jahren, von denen die Werte des Quotienten Q schon vorlagen, wurde die statistische Auswertung der experimentellen Ergebnisse durchgeführt. Es fand sich für Q eine Altersabhängigkeit nach der negativen e-Funktion $y=10,8 e^{-0,1038x}$, wobei y die Werte von Q und x das Alter darstellen.

Im Vergleich mit dieser Normalwertkurve wurden die Werte von 14 Kindern, die Skelettanomalien aufweisen, und von 32 Kindern mit cerebralen Erkrankungen auf eine Veränderung geprüft. Eine signifikante

Erniedrigung von Q wurde bei einer Patientin, bei der Verdacht auf eine Dysostose besteht, beobachtet. Die übrigen Abweichungen von der Norm weisen eine Erhöhung von Q auf. Leicht erhöhte Werte wurden bei M. Albers-Schönberg, bei cartilaginärer Exostose und bei genuiner Epilepsie gefunden. Je ein Fall von Entwicklungsrückstand und von Cerebralschaden zeigen einen stark erhöhten Wert von Q. Ob diese Veränderungen des Quotienten Q bei den genannten Erkrankungen für die Diagnose spezifisch sind, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Um diese Frage zu beantworten, müßte bei den einzelnen Krankheiten jeweils eine größere Anzahl von Patienten untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit standen leider nicht mehr Patienten zur Verfügung.

Anhand der Normalwertkurve von gesunden Kindern lassen sich Ausscheidungsanomalien bei verschiedenen Erkrankungen leicht beurteilen. Die Normalwertkurve, gefunden durch die Korrelation von Q und Alter, wird für alle Altersklassen besser durch die Beziehung zwischen Q und Zellmasse, bzw. Körpergewicht ermittelt, wie das auch bei den Säuglingen durchgeführt wurde.

Literatur

1. Appel, W. u. G.Scheibe: Über die Bildung reversibler Polymerisate des Pseudoisocyanins durch polare, kettenförmige Hochpolymere (Heparin), 1.Z.Naturforsch. 13b, 359 (1958)
2. Bacchus, H.: A quantitative abnormality in serum mucoproteins in the Marfan Syndrome. Amer.J.Med.25, 744 (1958)
3. Becker, B.: Dissertation in Vorbereitung (1970)
4. Beckmann, R.: Dystrophia musculorum progressiva. In: Handbuch d. Kinderhk. VI: 538 Springer, Berlin, Heidelberg, N.York (1967)
5. Berggard, G.: Acta Soc. Med. upsalien. 64, 156 (1959)
6. Boehringer, C.F. u. Soehne: Farb-Test, TC-CR, 15943 TCAD, Mannheim (1966)
7. Burmeister, W.: Die Beziehung zwischen Extrazellularraum und Zellmasse während des Wachstums. Ann. paediat. Basel 198:185 (1962)
8. Caniggia, A., C. Stuart u. R. Guideri: Fragilitas ossium hereditaria tarda; Ekman-Lobstein disease. Acta med. scand. 162, Suppl. 340 1-172 (1958)
9. Dziewiatkowski, D.D.: Sulfur. In: C.L. Comar and F. Bronner, Mineral metabolism, vol. 2, part B, p. 175. New York and London: Academic Press (1962)
10. Fanconi, G. u. A. Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie: 881, 988, Schwabe, Basel, Stuttgart (1967)

11. Hagberg, B.: Sulfat-Lipidosen im Kindesalter,
Mschr.Kinderhk.115: 250 (1967)
12. Hövels, O.: Stoffwechsel des Knochens,Handbuch
Kinderhk,VI:41,43 Springer, Berlin,
Heidelberg, New York (1967)
13. Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie,Thieme,
Stgt (1964)
14. Kyselka, R.: Beitr. Orthop. 12:130 (1965)
15. Langness,U.u.H.Behnke: Dysostosen: 65, Stgt (1966)
16. Lekiettre,M.: Le Syndrome de Marfan,ThèseFacultéde
Médecine de Lille (1960)
17. Lorincz,A.E.: Mucopolysacchariduria in children
with hereditary arthrosteo-
onychodysplasia.Fed.Proc.21:173 (1962)
18. Manery,J.F.: Minerals in nonosseous connective
tissue.In:C.L. Comar and F.Bronner,
Mineral metabolism,vol.1 part B
p.551. New York and London:Academic
Press (1961)
19. Mau,H.u.P.Göbel: Dysostosen: 55 Stgt (1966)
20. McLean,C.F.a.M.R.Urist: Bone.An introduction to
the physiology of skeletal
tissue.Chicago: Chicago
University Press (1955)
21. Nagel,D.A.: Urinary excretion of acid mucopoly-
saccharides.A study of 64 patients
with abnormal enchondral bone forma-
tion and other skeletal abnormalities.
J.Bone Jt.Surg. 47-A: 1176 (1965)
22. Onisawa,J.,A.Tanae a.N.Nakamura: Aminoaciduria in
Osteogenesis imperfecta.Paediat.jap.
11, 18 (1965)

23. Porath u. Flodin: Nature: 183 (1959)
24. Rechenberger, J.: Zur alters- und geschlechts-
differenten Ausscheidung saurer
Mucopolysaccharide im Harn.
Z. Alternsforsch. 14: 314 (1960)
25. Rich, C., Di Ferrante, N. Acid mucopolysaccharide
a. Archibald, R. M.: excretion in the urin of
children. J. Lab. clin. Med.
54: 223 (1959)
26. Richterich, R.: Klinische Chemie. Akad. Verlagsge-
sellschaft Frft (1965)
27. Scheibe, G. u. W. Appel: Über die Bildung reversibler
Polymerisate des Pseudoiso-
cyanins durch kettenförmige
Hochpolymere. Bay. Akad. d. Wiss.,
Math. Naturwiss. Klasse, 7.3.
1958, 1-2
28. Scheibe, G. u. V. Zanker: Physikochemische Grundlagen
der Metachromasie Acta
histochem.-Suppl. I, 6-37 (1958)
29. Sitzmann, F. C.: Normalwerttabellen für Neugeborene,
Säuglinge, Kleinkinder und ältere
Kinder. (2. Teil) paediat. prax. 5
S. 299 (1966)
30. Spranger, J. u. H. R. Wiedemann: Untersuchungen zur
Mucopolysaccharidausscheidung bei
gesunden Kindern und bei Dysosto-
sen, Ann. paediat. Basel 206, 342
(1966)
31. Suschke, J., D. Vogt u. P. Scheibe: Eine neue Methode
zur quantitativen Bestimmung sau-
rer Mucopolysaccharide im Harn.
Fortschr. Med. 85, 21 (1967)

32. Teller, W.: Die Ausscheidung saurer Mucopolysaccharide im menschlichen Harn.
Mschr. Kinderhk. 112:538 (1964)
33. Teller, W.: Die Bedeutung des Nachweises der Mucopolysaccharidurie für die Diagnose der Pfaundler-Hurler'schen Krankheit.
Mschr. Kinderhk. 113:224 (1965)
34. Teller, W.M., Burke, E.C., Urinary excretion of
Rosevear, J.W.a. McKenzie, B.F.: acid mucopolysaccharides in normal children and patients with gargoylism.
J. Lab. clin. Med. 59:95
(1962)
35. Versé, H.: Dystrophia mesodermalis congenita. Handbuch Kinderhk. VI:102, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1967)
36. Wang, C.C.: Basal metabolism and preformed and total creatinin in urine of seventy children. Amer. J. Diss. Child. 57:838
(1939)
37. Wangemann, B.: Über den Nachweis von metachromatisch reagierenden Substanzen im Harn von Kindern. München (1969)

Herrn Prof. Dr. med. Dietrich Vogt danke ich
für die Überlassung des Themas und ihm, sowie
Herrn Dr. med. J. Suschke für die stets wohl-
wollende Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit.

Lebenslauf

Am 3.12.1944 wurde ich, Rotraud Vierling, als Tochter des damaligen Regierungsbaumeisters Hermann Vierling und seiner Ehefrau Hedwig Vierling in Cosel/Oberschlesien geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich in Weiden/OPf. die Volksschule, ab 1954 die Oberrealschule, die ich im Juli 1963 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Anschließend studierte ich fünf Semester Medizin in Erlangen, ein Semester in Hamburg, zwei Semester in Tübingen und weitere vier Semester in München.

Im Dezember 1969 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen.

